

L'arsenic

Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) d'arsenic dans l'eau potable est de 0,025 mg/L (25 µg/L).

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

L'arsenic est un métalloïde qui peut présenter les états d'oxydation suivants : -3, 0, 3 et 5. Il est largement répandu à travers la croûte terrestre, le plus souvent sous forme de sulfure d'arsenic ou sous forme d'arséniates et d'arséniures. Il est présent à l'état de traces dans toute la matière vivante.

Les produits arsenicaux sont employés dans le commerce et dans l'industrie pour former des alliages, pour la fabrication de transistors, de lasers et de semi-conducteurs ainsi que dans le traitement du verre, des pigments, des textiles, du papier, des adhésifs métalliques, des céramiques, des agents de protection du bois, des munitions et des explosifs. Ils servent également au tannage des peaux et, dans une certaine mesure, ils entrent dans la fabrication des pesticides, des additifs pour les aliments du bétail et des produits pharmaceutiques ainsi que des médicaments vétérinaires.

L'arsenic présent dans l'air ambiant provient principalement de la combustion des combustibles fossiles (particulièrement du charbon), de la production de métal, de ses utilisations agricoles et de l'incinération des déchets. L'arsenic pénètre dans l'eau par dissolution des minerais, à partir des effluents industriels et des dépôts atmosphériques.^{1,2} Il arrive souvent que des sources naturelles, comme la dissolution d'une assise rocheuse renfermant de l'arsenic contribue beaucoup à la teneur en arsenic de l'eau potable³ et des eaux souterraines.⁴ Dans les eaux superficielles bien oxygénées, l'arsenic pentavalent est généralement l'espèce la plus courante;^{5,6} en milieu réducteur, comme c'est le cas dans les sédiments des lacs profonds ou dans les eaux souterraines, l'espèce trivalente prédomine.^{3,7}

Exposition

La concentration d'arsenic dans les eaux naturelles varie généralement de 1 à 2 µg/L.¹ D'après une enquête portant sur la présence d'arsenic dans les eaux souterraines de l'ouest des États-Unis, les concentrations étaient supérieures à 50 µg/L à plusieurs endroits; dans des eaux souterraines peu profondes de la région du bassin alluvial, on a mesuré des concentrations supérieures à 1 mg/L (<10 m sous le niveau du sol).³

En Saskatchewan, les concentrations d'arsenic étaient inférieures à 10 µg/L dans 88 pour cent des cas et inférieures à 2 µg/L dans 42 pour cent des cas d'après l'analyse d'échantillons prélevés dans les sources d'approvisionnement en eau de 121 communautés entre 1981 et 1985; la concentration la plus élevée qui ait été enregistrée était de 34 µg/L.⁸ Au Massachusetts, la concentration médiane d'arsenic s'est révélée inférieure à la limite de détection (limite de détection minimale, 0,8 µg/L; 90^e percentile, 1 µg/L) d'après une enquête portant sur 204 sources d'approvisionnement en eau de communautés entre 1980 et 1983; la concentration la plus élevée que l'on ait décelée était de 22 µg/L.⁹ On a signalé des concentrations élevées dans des régions alimentées par des sources naturelles. Dans sept communautés de Nouvelle-Écosse, les concentrations dépassaient 50 µg/L dans 33 à 93 pour cent des puits; les concentrations étaient supérieures à 500 µg/L dans 10 pour cent des puits échantillonnés (n = 94).¹⁰ Dans le comté Lane, en Oregon, les concentrations d'arsenic dans l'eau de puits s'élevaient jusqu'à 2 mg/L.⁴ On a également signalé des concentrations élevées d'arsenic dans l'eau potable provenant de puits situés dans des provinces du nord de l'Argentine : à Médanos, province de Buenos Aires et à La Francia, province de Córdoba, des concentrations s'élevant respectivement à 2 mg/L et à 12 mg/L ont été mesurées. Les concentrations étaient supérieures à 1 mg/L à plusieurs autres endroits.¹¹

Si l'on se base sur les résultats qui indiquent que la concentration d'arsenic dans l'eau potable est habituellement inférieure à 5 µg/L dans les régions exemptes de sources naturelles et si l'on suppose que l'apport quotidien moyen d'eau potable est de 1,5 L,

l'apport quotidien moyen d'arsenic à partir de cette source (principalement sous la forme inorganique pentavalente) sera généralement inférieur à 7,5 µg.

L'arsenic est concentré chez de nombreuses espèces de poissons et de coquillages et il est utilisé comme additif dans les aliments destinés à la volaille et au bétail; le poisson et la viande sont donc les principales sources d'apport alimentaire (78,9 pour cent, selon une enquête récemment effectuée aux États-Unis).¹² Au Canada, des concentrations d'arsenic variant de 0,4 à 118 mg/kg ont été signalées dans les poissons d'eau salée destinés à la consommation humaine, alors que les concentrations allaient jusqu'à 0,44 mg/kg dans la viande et la volaille.¹³ Les concentrations mesurées dans la végétation sont généralement plus faibles d'un ordre de grandeur que chez le poisson, alors que les concentrations mesurées dans les coquillages sont généralement bien plus élevées que chez le poisson.¹⁴ Parmi les sources exogènes d'arsenic dans l'alimentation, on compte les fongicides contenant de l'arsenic qui sont destinés à la production fruitière.

Selon des estimations récentes, l'apport quotidien moyen d'arsenic dans les aliments chez les adultes est le suivant : 16,7 µg (étendue de 2,6 à 101 µg) au Canada,¹⁵ 31,9 µg en Pologne,¹⁶ 45,9 µg aux États-Unis¹² et 129,0 µg au Royaume-Uni.¹⁷ Chez les nourrissons et les enfants âgés de un à trois ans, les apports quotidiens d'arsenic dans les aliments seraient respectivement de 2,9 µg et 9,4 µg en Pologne;¹⁶ on a signalé des apports quotidiens de 1,26 µg et 15,5 µg, respectivement, chez des nourrissons et des enfants de deux ans, aux États-Unis.¹⁸

Il est difficile de comparer l'apport d'arsenic provenant de la nourriture directement à celui qui provient de l'eau potable car la forme et la disponibilité biologique de l'arsenic ne sont pas les mêmes dans ces deux sources. Par exemple, une portion importante de l'arsenic organique chez le poisson se trouve sous des formes hautement complexées qui ne sont pas disponibles biologiquement (p. ex. l'arsénobétaïne).^{19,20} Le reste se trouve largement sous forme de simples complexes organiques, principalement la triméthylarsine, qui sont rapidement excrétés. Les fruits de mer contribuent beaucoup à l'apport quotidien d'arsenic (52 pour cent dans l'alimentation au R.-U.), même lorsque la consommation de poisson est faible.¹⁷ Si l'on se base sur les données relatives à la teneur en arsenic organique et inorganique de divers produits alimentaires,^{17,21} on peut estimer qu'environ 25 pour cent de l'apport d'arsenic provenant de la nourriture se trouve sous forme inorganique et que 75 pour cent se trouve sous forme organique. En supposant que l'apport quotidien moyen d'arsenic à partir des aliments est de 42,1 µg (la moyenne géométrique des estimations ci-haut applicables aux adultes), l'apport quotidien

d'arsenic inorganique à partir des aliments sera approximativement égal à 10,5 µg. Cette valeur diffère beaucoup de l'apport de <7,5 µg provenant principalement de l'arsenic pentavalent dans l'eau potable.

Aux États-Unis, on a signalé que les concentrations annuelles moyennes d'arsenic dans l'air étaient de 0,4 ng/m³ dans les régions rurales éloignées des activités métallurgiques, de 3 ng/m³ pour tous les endroits et de 30 ng/m³ dans les régions situées dans un rayon de 80 km de fonderie de métaux non ferreux.²² Au Canada, les concentrations atmosphériques d'arsenic dans un certain nombre de centres urbains importants ont varié de <3 à <13 ng/m³ entre 1983 et 1984,²³ alors que plus récemment (1987 à 1988), des concentrations variant de 1 à 4 ng/m³ ont été mesurées à Windsor (Ontario).²⁴ Il est donc probable que l'apport d'arsenic par inhalation (principalement sous forme inorganique) soit négligeable (<1 µg, en supposant que 20 m³ d'air sont inhalés chaque jour) comparativement à la quantité ingérée (principalement sous forme organique).

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

On considère que l'absorption atomique après formation d'hydruure gazeux est la méthode la plus appropriée pour doser l'arsenic dans l'eau, la limite de détection étant d'environ 1 µg/L;¹⁰ le seuil pratique de quantification (SPEQ) pour cette méthode, fondée sur la capacité des laboratoires de mesurer la concentration d'arsenic avec des limites raisonnables de précision et d'exactitude, est de 5 µg/L.²⁵ La spectroscopie d'absorption atomique en four graphite combinée à la chromatographie en phase liquide haute pression convient au dosage de diverses espèces d'arsenic, à des fins de recherche, la limite de détection étant de 0,01 ng.⁵

Le traitement classique le plus efficace pour éliminer l'arsenic de l'eau semble consister à faire appel à des filtres de sables verts de manganèse qui permettraient, si l'on en juge par les données limitées dont on dispose, de réduire les concentrations d'arsenic dans l'eau à environ 25 µg/L.²⁶ Il existe d'autres méthodes classiques, comme la coagulation à l'alun et au sulfate ferrique et l'adoucissement à la chaux qui permettent de réduire la concentration d'arsenic dans l'eau jusqu'à environ 50 µg/litre, selon le pH et la valence de l'arsenic.²⁷ L'application de procédés spéciaux, comme le passage sur alumine activée et l'osmose inversée, semble convenir à la réduction de la concentration d'arsenic (c.-à-d. de 5 à 10 µg/L), à condition que soit effectué un traitement préalable approprié.²⁷⁻³⁰

Effets sur la santé

Pharmacocinétique et métabolisme

Selon les résultats de certaines études, l'arsenic pourrait être un élément essentiel pour plusieurs espèces animales (p. ex. les chèvres, les porcs miniatures, les rats, les poussins), mais rien n'indique qu'il soit essentiel pour les humains. Un comité technique sur l'arsenic mis sur pied par l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis a indiqué ne pas connaître de rapport signalant les besoins d'arsenic chez des humains, ni d'études de type épidémiologique visant à déterminer si l'arsenic est essentiel. Après avoir étudié les données existantes, le comité technique a conclu que si l'arsenic est un élément nutritif nécessaire aux humains, les expositions environnementales actuelles à l'arsenic se semblent pas produire de carence en arsenic chez les humains.²¹

L'arsenic élémentaire ingéré est mal absorbé et il est largement éliminé sous forme inchangée. Les oxydes d'arsenic sont facilement absorbés (>80 pour cent) à partir des voies gastro-intestinales³¹ et, dans une moindre mesure, à travers les poumons et la peau.³² D'après des expériences de récupération fécales réalisées chez des volontaires, l'absorption des composés du As(III) et du As(V) est de près de 95 pour cent.¹ Le As(III) a tendance à s'accumuler dans les tissus, alors que le As(V) et l'arsenic organique sont bien absorbés, mais rapidement et presque complètement éliminés par les reins.³³

Après l'ingestion, l'arsenic inorganique apparaît rapidement dans la circulation où il se fixe principalement à l'hémoglobine;³⁴ dans les 24 heures qui suivent, il se retrouve principalement dans le foie, les reins, les poumons, la rate et la peau.³² Il s'accumule surtout dans la peau, les os et les muscles. L'accumulation de l'arsenic dans la peau est probablement liée à l'abondance des protéines renfermant des groupes sulfhydriles, avec lesquels l'arsenic réagit facilement.³¹ Chez les humains, l'arsenic inorganique ne semble pas traverser la barrière hémato-encéphalique; toutefois, on signale qu'il y a transfert transplacentaire de l'arsenic chez les humains³⁵ et chez la souris.³⁶

Il semble exister deux processus principaux, qui se déroulent à des vitesses différentes, pour l'élimination de l'arsenic trivalent ingéré.³⁷ Le premier est l'excrétion urinaire rapide de l'arsenic non méthylé sous les formes trivalente et pentavalente (près de 90 pour cent de la totalité de l'arsenic excrété par voie urinaire pendant les premières douze heures). Le deuxième est la détoxification par méthylation séquentielle du As(III) dans le foie en acide monométhylarsinique (AMMA) et en acide diméthylarsinique (ADMA).^{37,38} L'excrétion des composés méthylés commence environ cinq heures après l'ingestion, mais elle atteint son niveau maximal deux

ou trois jours plus tard. Parmi les voies d'élimination moins importantes de l'arsenic inorganique, on compte la peau, les cheveux, les ongles et la sueur.³⁹ Chez les humains, on estime que la demi-vie de l'arsenic inorganique se situe entre deux et quarante jours.⁴⁰

Les résultats d'une étude ayant consisté à administrer par voie orale de l'arsenic inorganique (125, 250, 500 ou 1 000 µg NaAsO₂) à quatre volontaires une fois par jour pendant cinq jours consécutifs montrent que la capacité de méthylation de l'arsenic est progressivement saturée lorsque l'apport quotidien dépasse 0,5 mg;⁴¹ cependant, elle ne semble pas se saturer complètement, même dans le cas de doses quotidiennes allant jusqu'à 1 mg. Des études effectuées chez des volontaires humains montrent que la plus grande partie de l'arsenic ingéré est rapidement excrétée sans avoir été modifiée (>80 pour cent de la dose en l'espace de quatre jours).⁴²⁻⁴⁴

Effets chez les humains

La toxicité aiguë des divers composés de l'arsenic pour les humains dépend surtout de leur taux d'élimination. L'arsine (AsH₃) est considérée comme étant la forme la plus toxique, suivie des arsénites, As(III), des arsénates, As(V), et des composés organiques de l'arsenic. Chez les humains, les doses létales des composés de l'arsenic les plus courants (AsH₃, As₂O₃, As₂O₅, AMMA et ADMA) varient de 1,5 mg/kg p.c. (As₂O₃) à 500 mg/kg p.c. (ADMA).⁴⁵

On a signalé l'apparition de symptômes d'intoxication aiguë par l'arsenic après ingestion d'eau de puits présentant des concentrations d'arsenic de 1,2 et 21,0 mg/L.^{46,47} Les premiers symptômes cliniques de cet empoisonnement sont les suivants : douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, douleurs dans les extrémités et dans les muscles et faiblesse avec rougeur de la peau. Ces symptômes sont souvent suivis d'insensibilité et de picotements dans les extrémités, de crampes musculaires et d'érythème papuleux après deux semaines.⁴⁸ Après un mois, les symptômes peuvent prendre la forme de paresthésies brûlantes des extrémités, d'hyperkératose palmo-plantaire, de l'apparition de lignes de Mee sur les ongles et d'une détérioration progressive des réponses motrices et sensorielles.⁴⁸⁻⁵⁰

On a observé des signes d'arsenicisme chronique (lésions cutanées, neuropathie périphérique, cancer de la peau, maladie vasculaire périphérique et parfois, des cancers touchant d'autres organes) chez des populations ingérant de l'eau contaminée par de l'arsenic à Taïwan,^{51,52} au Chili,⁵³⁻⁵⁵ aux États-Unis,⁵⁶ au Mexique⁵⁷ et au Canada.⁵⁸ Les lésions cutanées, notamment l'hyperpigmentation, les verrues et l'hyperkératose des paumes des mains et de la plante des pieds, étaient les symptômes les plus couramment observés. Ces

symptômes apparaissaient après des périodes d'exposition minimales d'environ cinq ans. Le cancer de la peau (épithélioma malpighien spino-cellulaire, carcinome basocellulaire et maladie de Bowen) n'apparaissaient qu'après une période d'ingestion d'environ 25 ans.^{51,52} On n'a décelé aucun effet attribuable à l'ingestion d'arsenic dans cinq autres études réalisées aux États-Unis,⁵⁹⁻⁶¹ ce qui s'explique peut-être par des périodes d'exposition plus courtes,^{59,60} des concentrations dans l'eau plus faibles,⁶¹ l'insensibilité de l'étude due à sa conception⁶¹ ou par le nombre limité de personnes ayant fait l'objet de l'étude.

De nombreux effets négatifs, particulièrement chez les enfants, ont été liés à la consommation d'eau contaminée par l'arsenic à Antofagasta, au Chili (concentration moyenne d'arsenic, 0,6 mg/L). Des effets sur la peau (leuco-mélanoderme, hyperkératose), sur l'appareil respiratoire (coryza chronique, toux, maladies broncho-pulmonaires), sur l'appareil cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, désordres vasculaires périphériques comme l'ischémie de la langue, le phénomène de Raynaud, l'acrocyanose) et sur l'appareil digestif (douleurs abdominales, diarrhée chronique) ont été observées chez des enfants de moins de 16 ans.^{54,55} La prévalence de ces symptômes a diminué après l'installation d'une usine de traitement de l'eau en 1972 (concentration moyenne d'arsenic, 0,08 mg/L); toutefois, la prévalence restait quand même plus élevée que chez la population témoin.⁵⁵ Même si des lésions cutanées chez des jeunes ayant ingéré de l'eau présentant de fortes concentrations d'arsenic ont été signalées ailleurs,^{52,57} on n'a pas relevé d'effet toxique cardio-vasculaire chez les enfants dans d'autres études que celles qui ont été réalisées au Chili. L'apparition de ces graves effets est surprenante étant donné la courte période d'exposition (sept ans en moyenne).

Jusqu'à présent, l'étude épidémiologique la plus importante au sujet de l'arsenic a été effectuée à Taïwan où une population de 40 421 personnes a été partagée en trois groupes d'après la teneur en arsenic de leur eau de puits (élevée $\geq 0,60$ mg/L, moyenne, de 0,30 à 0,59 mg/L et faible, de 0,01 à 0,29 mg/L).⁵¹ Il existait clairement une relation dose-effet entre l'exposition à l'arsenic et la fréquence des lésions cutanées, la «maladie du pied noir» (une vasculopathie périphérique)⁶² et le cancer de la peau. Toutefois, plusieurs faiblesses méthodologiques et facteurs de confusion potentiels compliquent l'interprétation des résultats de cette enquête. Par exemple, les chercheurs savaient que les personnes examinées provenaient de la zone contaminée par l'arsenic. Les conditions socio-économiques dans la région étudiée sont mauvaises et la population subsiste sur de la nourriture pauvre en protéines et en graisses.⁵¹ On n'a pas étudié la possibilité d'une exposition à de l'arsenic provenant de

sources autres que l'eau potable alors que selon certaines indications, toutefois mal documentées, de telles sources pourraient avoir contribué de manière importante à l'exposition totale de la population taïwanaise.^{63,64} En outre, plusieurs composés fluorescents inconnus et des alcaloïdes de l'ergot ont été décelés dans des échantillons d'eau d'approvisionnement⁶⁵ et il est possible que ce soit l'un de ces composés plutôt que l'arsenic qui soit à l'origine de la «maladie du pied noir». ^{62,65} On a avancé par exemple que l'acide humique, et non pas l'arsenic, présent dans les puits artésiens était à l'origine de la maladie du pied noir.⁶⁶

Des indications épidémiologiques plus récentes de l'existence d'un lien entre l'incidence de divers cancers des organes internes et l'ingestion d'eau contaminée à l'arsenic ont été fournies par une étude réalisée dans une zone limitée située dans le sud-ouest de Taïwan. Les taux de mortalité standardisés (TMS) mesurés dans cette étude pour les cancers de la vessie, du rein, de la peau, des poumons, du foie et du côlon étaient nettement plus élevés dans la région contaminée par l'arsenic. Les TMS pour les cancers de la vessie, du rein, de la peau, des poumons et du foie et la prévalence de la maladie du pied noir étaient bien corrélés.⁶⁷ Dans une étude cas-témoins supplémentaire portant sur la mortalité due à 69 cancers de la vessie, 76 cancers du poumon et 59 cancers du foie, et 368 témoins de la communauté appariés en fonction de l'âge et du sexe, la probabilité de développer un cancer de la vessie, du poumon ou du foie chez ceux qui avaient utilisé l'eau du puits artésien pendant 40 ans et plus était respectivement de 3,90, 3,39 et 2,67 comparativement à ceux qui n'avaient jamais utilisé l'eau du puits artésien. On a constaté l'existence de relations dose-effet pour les trois types de cancer en fonction de la durée d'exposition et la probabilité ne changeait pas de manière significative lorsque plusieurs autres facteurs de risque étaient pris en considération dans une analyse par régression logistique.⁶⁸ Le comité technique sur l'arsenic mis sur pied par l'EPA des É.-U. a conclu que même si ces études montraient l'existence d'une relation qualitative entre l'ingestion d'eau contaminée par l'arsenic et des cancers des organes internes, les données n'étaient pas suffisantes pour évaluer la relation dose-effet.²¹

Dans le cadre d'une analyse écologique où la mortalité due au cancer était étudiée en fonction des concentrations d'arsenic dans l'eau potable des villages de la région contaminée de Taïwan (de 0,1 à 0,29 mg/L, de 0,30 à 0,59 mg/L et $\geq 0,60$ mg/L), on a décelé des relations dose-effet significatives pour les taux de cancer de la vessie, du rein, de la peau et du poumon ajustés en fonction de l'âge chez les deux sexes et dans le cas des cancers de la prostate et du foie chez des hommes (le nombre total de cancers à chaque endroit variait de neuf cancers de la prostate chez les hommes à 268 cancers du

poumon chez les deux sexes).⁶⁹ Une étude portant sur les corrélations écologiques entre les concentrations d'arsenic dans l'eau de puits et la mortalité attribuable à divers néoplasmes malins à Taïwan a montré qu'il existait une relation significative entre la concentration d'arsenic dans l'eau de puits et les cancers du foie, de la cavité nasale, du poumon, de la peau, de la vessie et du rein chez les deux sexes ainsi que du cancer de la prostate chez l'homme.⁷⁰

Dans une étude effectuée au Mexique, on a étudié l'état de santé des populations de deux villes rurales dont l'eau présentait des concentrations moyennes d'arsenic de $0,41 \pm 0,114$ mg/L (population exposée) et $0,005 \pm 0,007$ mg/L (population témoin).⁵⁷ La prévalence de symptômes non spécifiques, notamment nausées, douleurs épigastriques, coliques, diarrhée, céphalées et oedème, était nettement plus élevée chez la «population exposée»; les risques relatifs correspondant à ces divers symptômes variaient de 1,9 à 4,8. Le risque relatif de lésions cutanées variait de 3,6 à 36. Dans cette étude, seulement 9,6 pour cent des individus présentant des lésions cutanées avaient moins de 20 ans; dans le cas des études réalisées au Chili, cette valeur s'élevait à 78,7 pour cent.⁷¹ La prévalence du cancer de la peau (y compris celle de la lésion précancéreuse, la kératose papuleuse et les lésions ulcéranes) chez la population «exposée» au Mexique était de 6,4 pour cent comparativement à 1,06 pour cent chez la population exposée de la même façon à Taïwan (groupe exposé à des concentrations variant de 0,30 à 0,59 mg/L).⁵¹ Cette variation peut être attribuable en partie aux différences dans la proportion de diverses formes des sels d'arsenic ingérés : 70 pour cent As(V) dans le cas de l'étude mexicaine comparativement à 89 pour cent As(V) dans le cas de l'étude taïwanaise. L'étude mexicaine présentait deux faiblesses méthodologiques : elle n'a pas été menée à l'insu et on a supposé que l'eau potable était la seule source d'arsenic.

Dans une étude cas-témoins portant sur 270 enfants touchés par des cardiopathies congénitales et 665 enfants bien portants, on a établi un lien entre la consommation d'eau renfermant des quantités décelables d'arsenic par la mère pendant la grossesse et une augmentation triplée des cas de coarctation aortique (la probabilité ajustée en fonction de tous les contaminants mesurés et de la source d'eau potable était de 3,4 pour un intervalle de confiance à 95 pour cent de 1,3 à 8,9).⁹ Toutefois, aucun ajustement n'a été fait pour tenir compte de l'âge maternel, des conditions socio-économiques ou des antécédents de reproduction. L'exposition a été déterminée en appariant les résultats d'analyses dont on disposait sur l'eau alimentant les mères jusqu'à la date de la conception. Toutefois, pour 101 mères habitant des communautés desservies par des sources multiples d'approvisionnement en eau, il a fallu

faire la moyenne des concentrations de contaminant provenant de plus d'une source dans la communauté; l'intervalle moyen à partir de la date de l'analyse jusqu'à la date de la conception pour l'ensemble de la population étudiée était de 227 jours.

Dans une étude cas-témoins effectuée au Massachusetts portant sur 286 femmes ayant subi des avortements spontanés et 1 391 femmes ayant mené à bien leur grossesse, des taux élevés d'avortement spontanés ont été reliés à l'exposition à l'arsenic présent dans l'eau potable.⁷² Les probabilités d'avortement spontané ajustées en fonction de l'âge maternel, du niveau d'éducation et des antécédents d'avortement spontané chez les femmes exposées à de l'arsenic dans leur eau potable en concentrations non décelables, de 0,0008 à 0,0013 mg/L et de 0,0014 à 0,0019 mg/L étaient respectivement de 1,0, 1,1 et 1,5. On a déterminé l'exposition en appariant chaque femme et les résultats de l'analyse d'un échantillon d'eau du robinet prélevé dans la ville où elle habitait pendant la grossesse. Toutefois, l'intervalle médian entre la date du dosage du métal dans l'échantillon apparié et la date de conception était de 2,1 ans alors que la variabilité des concentrations des métaux dans 20 villes du Massachusetts pendant la période de sept ans comprise entre 1978 et 1985 variait d'un facteur de 10 à 100. Il serait toutefois souhaitable d'approfondir ces résultats préliminaires dans le cadre d'études conçues pour évaluer l'exposition de manière plus exacte.

Effets chez les animaux de laboratoire et effets *in vitro*

On a constaté des réductions importantes du débit cardiaque et du débit systolique chez des rats Wistar mâles et chez des lapins de Nouvelle-Zélande femelles ayant consommé de l'eau potable qui renfermait 50 µg/mL de As(III) pendant 18 et dix mois respectivement. Par contre, on n'a décelé aucun effet sur la fonction cardiaque chez des rats ayant été exposés à la même concentration d'As(V) pendant 18 mois.⁷³

À l'exception des résultats positifs partiels obtenus lors d'une étude récente décrite ci-après, le pouvoir cancérigène de l'arsenic n'a pas été confirmé par des épreuves biologiques effectuées chez des animaux. Au cours de travaux de recherche récents, on a étudié dans quelle mesure des composés de l'arsenic [ADMA, AMMA, As(III) et As(V)] pouvaient agir comme promoteurs ou comme initiateurs. Des rats Wistar mâles ont été partiellement hépatectomisés; on leur a ensuite injecté par voie intrapéritonéale une dose unique de diéthylnitrosamine (30 mg/kg p.c.) puis, le septième jour, on leur a administré les doses maximales tolérées (DMT) de chacun des composés de l'arsenic présents dans l'eau potable pendant 7, 25 ou 43 semaines (protocole de promotion). Le protocole de détermination de l'initiation était analogue, mais ne comportait pas de

traitement à la diéthylnitrosamine. Les potentiels d'initiation de l'arséniate et de l'arsénite ont aussi été étudiés dans le cadre d'une étude au cours de laquelle des rats partiellement hépatectomisés ont été exposés, après 18 à 24 heures à 160 mg/L de As(III) ou à 320 mg/L de As(V) dans l'eau potable, pendant trois jours puis auxquels on a donné à manger des pellets de nourriture contenant 0,05 pour cent de phénobarbital quatre jours après pendant sept semaines. Il n'y a pas eu d'augmentation importante de l'incidence des tumeurs du foie chez aucun des rats exposés à l'arsenic, quelle que soit la période de traitement, que ce soit dans le cas du protocole d'initiation ou dans le cas du protocole de promotion. Toutefois, dans le cas du protocole de promotion, on a constaté une augmentation significative de l'incidence des tumeurs du rein dans le groupe exposé à la DMT de As(III) (160 mg/L) pendant 25 semaines.⁷⁴ En se basant sur les résultats de leurs études, les auteurs ont aussi conclu que la toxicité chronique des composés de l'arsenic dans l'eau potable ne pouvait être prévue d'après des études de toxicité aiguë parce que l'ADMA était aussi «toxique» que l'arséniate et l'arsénite.

L'arsenic ne semble pas être mutagène d'après des essais effectués chez des bactéries et chez des mam-mifères même s'il peut induire des bris de chromosome, des aberrations chromosomiques et l'échange de chromatides soeurs de manière linéaire, liée à la dose, chez divers types de cellules cultivées, y compris des cellules humaines.^{21,75} La plupart des aberrations chromosomiques sont létales. Les cellules ne survivent pas plus qu'une ou deux générations; par conséquent, les dommages causés par l'arsenic n'ont pas de conséquences génétiques.²¹ L'arsenic trivalent est à peu près plus puissant d'un ordre de grandeur que le As(V) à cet égard. L'effet clastogène de l'arsenic semble être dû au fait qu'il perturbe la synthèse de l'ADN puisque l'arsenic induit l'échange des chromatides soeurs et des aberrations chromosomiques uniquement lorsqu'il est présent pendant la réplication de l'ADN.⁷⁶ On a également montré que l'arsenic bloquait la division des cellules lors des phases S et G₂.⁷⁷

Dans des études antérieures, les effets tératogènes de l'arsenic chez les poussins, les hamsters dorés et les souris avaient été signalés.^{9,78} Lors d'une étude plus récente,⁷⁹ l'arséniate s'est révélé tératogène pour la progéniture de hamsters gravides après exposition du quatrième au septième jour de gestation au moyen d'une minipompe implantée. La concentration seuil dans le sang pour la tératogenèse était de 4,3 µmol/kg.⁸⁰ On ne sait pas quelle est la forme spécifique de l'arsenic responsable de la tératogenèse, mais selon certaines indications il s'agirait de l'arsénite plutôt que de l'arséniate.⁸¹ D'après des études effectuées chez des

souris et des hamsters, l'AMMA et l'ADMA se sont révélés considérablement moins tératogènes que l'As(III) ou l'As(V).³⁷

Classification et évaluation

Le pouvoir cancérigène de l'arsenic chez les humains est documenté; l'arsenic a donc été classé dans le groupe I (cancérigène pour les humains). Des effets toxiques autres que le cancer ont également été observés chez des populations dont les sources d'approvisionnement en eau potable étaient contaminées par l'arsenic; toutefois, le pouvoir cancérigène est considéré comme l'effet critique justifiant l'élaboration de la recommandation.

Les données dont on dispose au sujet d'un lien entre des cancers internes et l'ingestion d'arsenic contenu dans l'eau potable sont limitées et insuffisantes pour effectuer une estimation quantitative des risques. Toutefois, en se basant sur l'incidence accrue de cancer de la peau touchant la population de Taïwan,⁵² l'EPA des É.-U. a estimé les risques de cancer pour la durée de vie qui résultent de l'ingestion d'arsenic contenu dans l'eau potable à l'aide d'un modèle en plusieurs étapes, modifié pour tenir compte de l'incidence stratifiée en fonction des groupes d'âge. Il s'agissait d'un modèle quadratique, linéaire en ce qui concerne les doses; un ajustement a été fait pour tenir compte de la consommation d'eau plus importante chez les Taïwanais que chez les Nord-américains. En se basant sur ce modèle, on a estimé que les risques de cancer pour la durée de vie pour l'ensemble de la population du Canada, dans le cas de l'ingestion de 1 µg/L d'arsenic dans l'eau potable, variaient de $1,3 \times 10^{-5}$ * (d'après le risque pour les femmes taïwanaises) à $3,6 \times 10^{-5}$ * (d'après le risque pour les hommes taïwanais).

En se basant sur les données existantes, on a conclu que le modèle de l'EPA était le plus approprié pour l'évaluation des risques de cancer de la peau liés à l'ingestion d'arsenic dans l'eau potable. Les concentrations estimées dans l'eau potable qui correspondent à des risques de cancer pour toute une vie de 10^{-5} , 10^{-6} et 10^{-7} (pour des hommes taïwanais) sont les suivantes :*

Risque au cours de la vie	Concentration dans l'eau potable (µg/L)
10^{-5}	0,28
10^{-6}	0,028
10^{-7}	0,0028

* Poids corporel moyen d'un adulte = 70 kg; consommation moyenne quotidienne d'eau potable = 1,5 L.

Il faut garder à l'esprit le fait que ces estimations représentent le pire cas à cause de l'exposition simultanée à d'autres composés présents dans l'eau de Taïwan et de carences alimentaires possibles chez la population taïwanaise qui n'existent pas chez les populations nord-américaines. De plus, la méthylation (c.-à-d. la détoxification) de l'arsenic inorganique est progressivement (mais pas complètement) saturée lorsque l'apport quotidien chez les humains dépasse environ 500 µg, ce dont on n'a pas tenu compte dans les estimations quantitatives des risques.

Justification

Comme l'arsenic est classé dans le groupe I (substances cancérogènes pour l'homme) la concentration maximale acceptable (CMA) est fondée sur la technique de traitement applicable et sur le risque de cancer estimé pour la durée de vie. Comme la CMA doit également être mesurable au moyen des méthodes d'analyse, le SPEQ est également pris en considération dans les calculs.

Une concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) de 0,025 mg/L (25 µg/L) a donc été fixée dans le cas de l'arsenic à partir des considérations suivantes :

(1) La CMAP doit être mesurable et il doit être possible de la respecter à un coût raisonnable. Même si plusieurs procédés de traitement classiques permettent d'éliminer l'arsenic de l'eau, seules l'alumine activée et l'osmose inversée, avec un pré-traitement adéquat, permettent de réduire les concentrations d'arsenic à un faible niveau (soit de 5 à 10 µg/L) dans des communautés petites ou moyennes. En raison de leur complexité et de leur coût, ces procédés ne sont pas considérés comme étant applicables pour le moment.

Les filtres à sable vert de manganèse, qui sont couramment utilisés par les petites communautés pour l'élimination du fer ou du manganèse, si l'on en juge par des données limitées, semblent permettre de réduire les concentrations d'arsenic à environ 25 µg/L. Comme l'arsenic présent dans les eaux souterraines est généralement associé à du fer ou à du manganèse, on considère que ces filtres constituent une méthode de traitement applicable.

(2) Le SPEQ (d'après la capacité des laboratoires à mesurer les concentrations d'arsenic avec un degré raisonnable de précision et d'exactitude) est de 5 µg/L; elle est donc nettement inférieure à la CMAP.

(3) La CMA est établie de manière provisoire car le risque de cancer de la peau pour toute la durée de vie imputable à l'ingestion d'eau potable présentant une concentration d'arsenic égale à la CMAP est supérieur à l'intervalle généralement considéré comme étant négligeable à toute fin pratique. Si l'on se base sur l'incidence du cancer de la peau chez les hommes à Taïwan, le risque de cancer calculé pour la durée de vie

et imputable à l'ingestion d'eau renfermant la CMAP d'arsenic est de $9,0 \cdot 10^{-4}$. Toutefois, cette valeur peut exagérer le risque réel pour les populations d'Amérique du Nord en raison de l'exposition simultanée de la population taïwanaise à d'autres composés présents dans l'eau et de carences alimentaires possibles chez la population taïwanaise. De plus, certaines variations liées à la dose dans le métabolisme de l'arsenic n'ont pu être prises en compte dans l'évaluation quantitative des risques. Aussi, seule une faible proportion des cancers de la peau induits par l'arsenic (de 1 à 14 pour cent) sont fatals. Toutefois, selon certaines indications récentes, des cancers des organes internes seraient aussi attribuables à l'ingestion d'eau contaminée par l'arsenic. Jusqu'à ce que l'on dispose de données plus sûres, on ne tiendra pas compte de ces cancers dans l'estimation quantitative des risques.

La CMAP sera révisée périodiquement à la lumière des nouvelles techniques et des nouvelles données relatives aux risques que présente pour la santé l'exposition à l'arsenic présent dans l'eau de potable.

Références bibliographiques

- Hindmarsh, J.T. et McCurdy, R.F. Clinical and environmental aspects of arsenic toxicity. *CRC Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 23 : 315 (1986).
- Hutton, M. et Symon, C. The quantities of cadmium, lead, mercury and arsenic entering the U.K. environment from human activities. *Sci. Total Environ.*, 57 : 129 (1986).
- Welch, A.H., Lico, M.S. et Hughes, J.L. Arsenic in ground water of the western United States. *Ground Water*, 26 : 333 (1988).
- Nadakavukaren, J.J., Ingermann, R.L., Jeddloh, G. et Falkowski, S.J. Seasonal variation of arsenic concentration in well water in Lane County, Oregon. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 33 : 264 (1984).
- Irgolic, K.J. Speciation of arsenic compounds in water supplies. Report No. EPA-600/S1-82-010, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC (1982).
- Cui, C.G. et Liu, Z.H. Chemical speciation and distribution of arsenic in water, suspended solids and sediment of Xiangjiang River, China. *Sci. Total Environ.*, 77 : 69 (1988).
- Lemmo, N.V., Faust, S.O., Belton, T. et Tucker, R. Assessment of the chemical and biological significance of arsenical compounds in a heavily contaminated watershed. Part I. The fate and speciation of arsenical compounds in aquatic environments—A literature review. *J. Environ. Sci. Health*, A18 : 335 (1983).
- Nargant, D. Communication personnelle. Saskatchewan Department of Environment (1986).
- Zierler, S., Theodore, M., Cohen, A. et Rothman, K.J. Chemical quality of maternal drinking water and congenital disease. *Int. J. Epidemiol.*, 17 : 589 (1988).
- Méranger, J.C., Subramanian, K.S. et McCurdy, R.F. Arsenic in Nova Scotian groundwater. *Sci. Total Environ.*, 39 : 49 (1984).

11. Grinspan, D. et Biagini, R. [Hydroarsénicalisme régional endémique chronique. Manifestations d'une intoxication par l'arsenic causée par l'eau potable.] *Med. Cutan. Ibero-Latino-Am.*, 13 : 85 (1985) (en espagnol).
12. Gartrell, M.J., Craun, J.C., Podrebarac, D.S. et Gunderson, E.L. Pesticides, selected elements, and other chemicals in adult total diet samples, October 1980–March 1982. *J. Assoc. Anal. Chem.*, 69 : 146 (1986).
13. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Food/field monitoring project FM-35. Bureau d'innocuité des produits chimiques, Ottawa (1983).
14. Subramanian, K.S. Arsenic. Dans : Quantitative trace analysis of biological materials : [Principles and methods for determination of trace elements and trace amounts of some macro elements.] H.A. McKenzie et L.E. Smythe (dir. de publ.). Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam (1988).
15. Dabeka, R.W., McKenzie, A.D. et Lacroix, G.M.A. Dietary intakes of lead, cadmium, arsenic and fluoride by Canadian adults : a 24-hour duplicate diet study. *Food Addit. Contam.*, 4 : 89 (1987).
16. Nabrzyski, M., Gajewska, R. et Lebidzinska, A. [Teneur en arsenic des rations alimentaires quotidiennes d'enfants et d'adultes.] *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.*, 36 : 113 (1985) (en polonais).
17. Hazell, T. Minerals in foods : [Dietary sources, chemical forms, interactions, bioavailability.] *World Rev. Nutr. Diet.*, 46 : 1 (1985).
18. Gartrell, M.J., Craun, J.C., Podrebarac, D.S. et Gunderson, E.L. Pesticides, selected elements and other chemicals in infant and toddler total diet samples, October 1980–March 1982. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 69 : 123 (1986).
19. Organisation mondiale de la santé. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants—Arsenic. Rapport préparé lors de la 33^e réunion annuelle du comité mixte FAO/OMS sur les additifs alimentaires (Food Additives Series 24), Genève, p. 155 (1988).
20. Vahter, M., Marafante, E. et Dencker, L. Metabolism of arsenobetaine in mice, rats and rabbits. *Sci. Total Environ.*, 30 : 197 (1983).
21. U.S. Environmental Protection Agency. Special report on ingested inorganic arsenic. Skin cancer: nutritional essentiality. Report No. EPA-625/3-87/013, Risk Assessment Forum, Washington DC (1988).
22. Ball, A.L., Rom, W.N. et Glenne, B. Arsenic distribution in soils surrounding the Utah copper smelter. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 44 : 341 (1983).
23. The Environmental Applications Groups Ltd. Identification of sources of inhalable particulates in Canadian urban areas. Rapport final, préparé pour le compte d'Environnement Canada (1984).
24. Environnement Canada. Table of inhalable particulate and inorganic compound concentrations in two monitoring stations (Windsor and Walpole Island) in the Windsor/Walpole Air Monitoring Network in Ontario. Rapport non publié (1988).
25. U.S. Environmental Protection Agency. Health advisory—Arsenic. Office of Drinking Water, Washington DC (1985).
26. Saskatchewan Department of Environment and Public Safety. The removal of arsenic from the Village of Love water supply using oxidation/filtration. Rapport ministériel, Regina, juin (1990).
27. Sorg, T.J. et Logsdon, G.S. Treatment technology to meet the interim primary drinking water regulations for inorganics : Part 2. *J. Am. Water Works Assoc.*, 70(7) : 379 (1978).
28. Sorg, T.J., Forbes, R.W. et Chambers, D.S. Removal of radium-226 from Sarasota County, Fla., drinking water by reverse osmosis. *J. Am. Water Works Assoc.*, 72(4) : 230 (1980).
29. Schneiter, R.W. et Middlebrooks, E.J. Arsenic and fluoride removal from groundwater by reverse osmosis. *Environ. Int.*, 9 : 289 (1983).
30. Bellack, E. Arsenic removal from potable water. *J. Am. Water Works Assoc.*, 63(7) : 454 (1971).
31. Fowler, B.A., Ishinishi, N., Tsuchiya, K. et Vahter, M. Arsenic. Dans : Handbook on the toxicology of metals. L. Friberg, G.F. Nordberg et V.B. Vouk (dir. de publ.). Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, p. 293 (1979).
32. Wickstroem, G. Arsenic in the ecosystem of man. *Work Environ. Health*, 9 : 2 (1972).
33. Bertolero, F., Pozzi, G., Sabbioni, E. et Saffiotti, U. Cellular uptake and metabolic reduction of pentavalent to trivalent arsenic as determinants of cytotoxicity and morphological transformation. *Carcinogenesis*, 8 : 803 (1987).
34. Axelson, O. Arsenic compounds and cancer. *J. Toxicol. Environ. Health*, 6 : 1229 (1980).
35. Gibson, R.S. et Gage, L.A. Changes in hair arsenic levels in breast and bottle fed infants during the first year of infancy. *Sci. Total Environ.*, 26 : 33 (1982).
36. Hood, R.D., Vedel-Macrandner, G.C., Zaworotko, M.J., Tatum, F.M. et Meeks, R.G. Distribution, metabolism, and fetal uptake of pentavalent arsenic in pregnant mice following oral or intraperitoneal administration. *Teratology*, 35 : 19 (1987).
37. Lovell, M.A. et Farmer, J.G. Arsenic speciation in urine from humans intoxicated by inorganic arsenic compounds. *Hum. Toxicol.*, 4 : 203 (1985).
38. Buchet, J.P. et Lauwerys, R. Study of inorganic arsenic methylation by rat liver *in vitro* : relevance for the interpretation of observations in man. *Arch. Toxicol.*, 57 : 125 (1985).
39. Commission internationale de protection radiologique. Report of the Task Group on Reference Man. Publication n° 23 de la CIPR, Pergamon Press, Oxford (1975).
40. Pomroy, C., Charbonneau, S.M., McCullough, S. et Tam, G.K.H. Human retention studies with ⁷⁴As. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 53 : 550 (1980).
41. Buchet, J.P., Lauwerys, R. et Roels, H. Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 48 : 111 (1981).
42. Buchet, J.P., Lauwerys, R. et Roels, H. Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single dose of sodium arsenite, monomethylarsonate, or dimethylarsinate in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 48 : 71 (1981).
43. Luten, J.B., Riekwel-Booy, G. et Rauchbaar, A. Occurrence of arsenic in plaice (*Pleuronectes platessa*), nature of organo-arsenic compound present and its excretion by man. *Environ. Health Perspect.*, 45 : 165 (1982).
44. Tam, G.K.H., Charbonneau, S.M., Bryce, F. et Sandi, E. Excretion of a single oral dose of fish-arsenic in man. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 28 : 669 (1982).
45. Buchet, J.P. et Lauwerys, R.R. Evaluation of exposure to inorganic arsenic. *Cah. Med. Trav.*, 19 : 15 (1982).

46. Wagner, S.L., Maliner, J.S., Morton, W.E. et Braman, R.S. Skin cancer and arsenical intoxication from well water. *Arch. Dermatol.*, 115 : 1205 (1979).
47. Feinglass, E.J. Arsenic intoxication from well water in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 288 : 828 (1973).
48. Murphy, M.J., Lyon, L.W. et Taylor, J.W. Subacute arsenic neuropathy : [Clinical and electrophysiological observations.] *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 44 : 89 (1981).
49. Wesbey, G. et Kunis, A. Arsenical neuropathy. *Ill. Med. J.*, 150 : 396 (1981).
50. Fennell, J.S. et Stacy, W.K. Electrocardiographic changes in acute arsenic poisoning. *Ir. J. Med. Sci.*, 150 : 338 (1981).
51. Tseng, W.P. Effects of dose-response relationship of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ. Health Perspect.*, 19 : 109 (1977).
52. Tseng, W.P., Chu, M.H., Fong, J.M., Lin, C.S. et Yeh, S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J. Natl. Cancer Inst.*, 40 : 453 (1968).
53. Borgono, J.M. et Greiber, R. Epidemiological study of arsenicism in the city of Antofagasta. Dans : Trace substances in environmental health. V. D.D. Hemphill (dir. de publ.). University of Missouri, Columbia, MO, p. 13 (1971).
54. Zaldívar, R. A morbid condition involving cardio-vascular, broncho-pulmonary, digestive and neural lesions in children and young adults after dietary arsenic exposure. *Zentralbl. Bakteriol., I. Abt. Orig. B*, 170 : 44 (1980).
55. Zaldívar, R. et Ghai, G.L. Clinical epidemiological studies on endemic chronic arsenic poisoning in children and adults, including observations on children with high- and low-intake of dietary arsenic. *Zentralbl. Bakteriol. Hyg., I. Abt. Orig. B*, 170 : 409 (1980).
56. Valentine, J.L., Campion, D.S., Schluchter, M.D. et Massey, F.J. Arsenic effects on human nerve conduction. Dans : Proceedings of the 4th International Symposium on Trace Element Metabolism in Man and Animals, tenu à Perth, Australie de l'Ouest, du 11 au 15 mai 1981. J.M. Gawthorne, J.M. Howell et C.L. White (dir. de publ.). Springer-Verlag, Berlin, p. 409 (1982).
57. Cebrian, M.E., Albores, A., Aguilar, M. et Blakely, E. Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Hum. Toxicol.*, 2 : 121 (1983).
58. Hindmarsh, J.T., McLetchie, O.R., Hefferman, L.P.M., Hayne, O.A., Ellenberger, H.A., McCurdy, R.F. et Thiebaut, H.J. Electromyographic abnormalities in chronic environmental arsenicalism. *J. Anal. Toxicol.*, 1 : 270 (1977).
59. Southwick, J.W., Western, A.E., Beck, M.M., Whitely, T., Isaacs, R., Petajan, J. et Hansen, C.D. An epidemiological study of arsenic in drinking water in Millard County, Utah. Dans : Arsenic : industrial, biomedical, and environmental perspectives. W.H. Lederer et R.J. Fensterheim (dir. de publ.). Van Nostrand Reinhold Company, New York, NY, p. 210 (1983).
60. Kreiss, K., Zack, M.M., Feldman, R.G., Niles, C.A., Chirico-Post, J., Sax, D.S., Landrigan, P.J., Boyd, M.H. et Cox, D.H. Neurologic evaluation of a population exposed to arsenic in Alaskan well water. *Arch. Environ. Health*, 38 : 116 (1983).
61. Morton, W., Starr, G., Pohl, D., Stoner, J. Wagner, S. et Weswig, P. Skin cancer and water arsenic in Lane County, Oregon. *Cancer*, 37 : 2523 (1976).
62. Yu, H.S., Sheu, H.M., Ko, S.S., Chiang, L.C., Chien, C.H., Lin, S.M., Tserng, B.R. et Chen, C.S. Studies on blackfoot disease and chronic arsenism in southern Taiwan : with special reference to skin lesions and fluorescent substances. *J. Dermatol. (Tokyo)*, 11 : 361 (1984).
63. Li, G., Fei, W. et Yen, Y. Survey of arsenic levels in the rice grain from various locations in Taiwan. *Natl. Sci. Coun. Mon.*, 7 : 700 (1979).
64. Heydorn, K. Environmental variation of arsenic levels in human blood determined by neutron activation analysis. *Clin. Chim. Acta*, 28 : 349 (1970).
65. Chen, C.J., Wu, M.M., Lee, S.S., Wang, J.D., Cheng, S.H. et Wu, H.Y. Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water. Multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arteriosclerosis*, 8 : 452 (1988).
66. Lu, F.J. Blackfoot disease : arsenic or humic acid? *Lancet*, 336(8707) : 115 (1990).
67. Chen, C.J., Chuang, Y.C., Lin, T.M. et Wu, H.Y. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan : high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res.*, 45 : 5895 (1985).
68. Chen, C.J., Chuang, Y.C., You, S.L., Lin, T.M. et Wu, H.Y. A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in a blackfoot disease endemic area of Taiwan. *Br. J. Cancer*, 53 : 399 (1986).
69. Wu, M.-M., Kuo, T.-L., Hwang, Y.-H. et Chen, C.-J. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and cardiovascular diseases. *Am. J. Epidemiol.*, 130 : 1123 (1989).
70. Chen, C.-J. et Wang, C.J. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res.*, 50 : 5470 (1990).
71. Zaldívar, R. Arsenic contamination of drinking water and foodstuffs causing endemic chronic poisoning. *Beitr. Pathol.*, 151 : 384 (1974).
72. Aschengrau, A., Zierler, S. et Cohen, A. Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. *Arch. Environ. Health*, 44 : 283 (1989).
73. Carmignani, M., Boscolo, P. et Castellino, N. Metabolic fate and cardiovascular effects of arsenic in rats and rabbits chronically exposed to trivalent and pentavalent arsenic. *Arch. Toxicol., Suppl.* 8 : 452 (1985).
74. Shirachi, D.Y., Tu, S.H. et McGowan, J.P. Carcinogenic potential of arsenic compounds in drinking water. Report No. EPA-600/S1-86/003, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC (1986).
75. Jacobson-Kram, D. et Montalbano, D. The Reproductive Effects Assessment Group's report on the mutagenicity of inorganic arsenic. *Environ. Mutagen.*, 7 : 787 (1985).
76. Crossen, P.E. Arsenic and SCE in human lymphocytes. *Mutat. Res.*, 119 : 415 (1983).
77. Petres, J., Baron, D. et Hagedorn, M. Effects of arsenic cell metabolism and cell proliferation : cytogenetic and biochemical studies. *Environ. Health Perspect.*, 19 : 223 (1977).
78. Hood, R.D. et Bishop, S.L. Teratogenic effects of sodium arsenate in mice. *Arch. Environ. Health*, 24 : 62 (1972).

79. Ferm, V.H. et Hanlon, D.P. Constant rate exposure of pregnant hamsters to arsenate during early gestation. *Environ. Res.*, 37 : 425 (1985).

80. Hanlon, D.P. et Ferm, V.H. Concentration and chemical status of arsenic in the blood of pregnant hamsters during critical embryogenesis. 1. Subchronic exposure to arsenate utilizing constant rate administration. *Environ. Res.*, 40 : 372 (1986).

81. Hanlon, D.P. et Ferm, V.H. Concentration and chemical status of arsenic in the blood of pregnant hamsters during critical embryogenesis. 2. Acute exposure. *Environ. Res.*, 40 : 380 (1986).